ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 µg de glycopyrronium.

Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg d'indacatérol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium.

Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule

Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (⏻) imprimé en noir sur la coiffe.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler.

Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières
Sujets âgés
Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus).

Insuffisance rénale
Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler (voir rubrique 6.6).

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptomes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ultibro Breezhaler ne doit pas être administré en association avec des médicaments contenant d'autres bêta-2-agonistes à longue durée d'action ou des antagonistes muscariniques à longue durée d'action, les groupes pharmacothérapeutiques auxquels appartiennent les composants d'Ultibro Breezhaler (voir rubrique 4.5).

Asthme
Ultibro Breezhaler ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme en raison de l'absence de données dans cette indication.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

Ne pas utiliser dans les épisodes aigus
Ultibro Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

Hypersensibilité liée à l'indacatérol
Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration d'indacatérol, un des composants d'Ultibro Breezhaler. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction allergique (en particulier des difficultés à respirer ou à déglutir, un gonflement de la langue, des lèvres et du visage, une urticaire, une réaction cutanée), le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Bronchospasme paradoxal
Il n'a pas été observé de bronchospasme paradoxal dans les études cliniques conduites avec Ultibro Breezhaler. Cependant, des bronchospasmes paradoxaux pouvant engager le pronostic vital, ont été observés avec d'autres traitements administrés par voie inhalée. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effets anticholinergiques liés au glycopyrronium
Glaucome à angle fermé
Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, Ultibro Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Ultibro Breezhaler en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Rétention urinaire
Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une rétention urinaire, Ultibro Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance rénale sévère
Une augmentation modérée de la moyenne de l'exposition systémique totale (ASC_t) au glycopyrronium allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2) ou en phase terminale sous dialyse, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.

Effets cardiovasculaires
Ultibro Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (coronaropathie, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension).

Les agonistes bêta-2-adrénergiques peuvent provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. En cas d'apparition de l'un de ces effets avec ces médicaments, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2- agonistes, mais la pertinence clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2- agonistes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant ou suspectés de présenter un allongement de l'intervalle QT ou traités par un médicament ayant un effet sur l'intervalle QT.

Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (> 450 ms) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, on ne dispose d'aucune expérience dans ces groupes de patients. Ultibro Breezhaler devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Hypokaliémie
Les bêta-2- agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémiants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques (voir rubrique 4.5).

Aucun effet cliniquement pertinent lié à une hypokaliémie n'a été observé dans les études cliniques d'Ultibro Breezhaler utilisé à la dose thérapeutique recommandée (voir rubrique 5.1).

Hyperglycémie
L'inhalation de doses élevées de bêta-2- agonistes peut entraîner des augmentations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Ultibro Breezhaler.

Lors des études cliniques, la fréquence des modifications cliniquement significatives de la glycémie était plus importante chez les patients traités par Ultibro Breezhaler à la dose recommandée (4,1 %) que chez les patients sous placebo (2,3 %). Ultibro Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé.

Troubles généraux
Ultibro Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2- agonistes.

Excipients
Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'indacatérol et de glycopyrronium inhalés par voie orale, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques, de l'un ou l'autre des composants, à l'état d'équilibre.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été conduite avec Ultibro Breezhaler. Les informations sur les interactions potentielles sont basées sur les interactions potentielles de chacun de ses deux composants.

Associations déconseillées
Bêta bloquants
Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des bêta-2- agonistes. Ultibro Breezhaler ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) sauf nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

Anticholinergiques
L'administration concomitante d'Ultibro Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée, elle n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Agents sympathomimétiques
L'administration concomitante d'autres sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de l'indacatérol (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi
Traitement hypokaliémiant
L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2- agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium, ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte
Interactions métaboliques et avec les transporteurs
L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par l'indacatérol issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à deux fois la dose d'indacatérol recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques
Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Ultibro Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

L'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Par conséquent, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement
On ne sait pas si l'indacatérol, le glycopyrronium et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études de pharmacocinétique et toxicologiques ont montré une excrétion de l'indacatérol, du glycopyrronium et de leurs métabolites dans le lait chez la femelle rat allaitante. L'utilisation d'Ultibro Breezhaler pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques potentiels encourus pour le nourrisson (voir rubrique 5.3).

Fertilité
Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, la survenue de sensations vertigineuses peut avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler et ses composants individuels.

Synthèse du profil de sécurité
L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée.

Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association.

Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge).

Résumé tabulé des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés pendant les 6 premiers mois des deux études pivots de phase III conduites séparément sur une durée de 6 et 12 mois (base de données de tolérance principale à 6 mois) sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés dans la base de données de tolérance principale à 6 mois

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Infection respiratoire haute[2]	Très fréquent
Nasopharyngite[2]	Fréquent
Infection urinaire[2]	Fréquent
Sinusite[2]	Fréquent
Rhinite[2]	Fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité[2]	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diabète et hyperglycémie[2]	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie[2]	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Vertiges[2]	Fréquent
Céphalée[2]	Fréquent
Paresthésies[2]	Peu fréquent

Affections oculaires	
Glaucome[1]	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Cardiopathie ischémique[2]	Peu fréquent
Fibrillation auriculaire[2]	Peu fréquent
Tachycardie[2]	Peu fréquent
Palpitations[2]	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux[2]	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge[2]	Fréquent
Bronchospasme paradoxal[3]	Peu fréquent
Epistaxis[2]	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Dyspepsie[2]	Fréquent
Caries dentaires[2]	Fréquent
Gastro-entérite[3]	Fréquent
Sécheresse buccale[2]	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit/éruption cutanée[2]	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleur musculo-squelettique[2]	Fréquent
Contractions musculaires[2]	Peu fréquent
Myalgie[2]	Peu fréquent
Douleurs des extrémités[3]	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Obstruction vésicale et rétention urinaire[2]	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre[1*]	Fréquent
Douleur thoracique[2]	Fréquent
Œdème périphérique[2]	Peu fréquent
Sensation de fatigue[2]	Peu fréquent

[1] Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels.
[2] Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des composants individuels.
[3] Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels.

Description spécifique des effets indésirables
La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'y pas d'informations concernant un surdosage cliniquement significatif avec Ultibro Breezhaler.

Un surdosage pourrait entraîner une exagération des effets spécifiques des bêta-2- agonistes: tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie, ou des effets anticholinergiques tels qu'une augmentation de la pression oculaire (provoquant une douleur, des troubles de la vision ou

une rougeur de l'œil), une constipation opiniâtre ou des dysuries. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée pour traiter les effets bêta-2- adrénergiques, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, adrénergiques en association avec des anticholinergiques, Code ATC : R03AL04

Mécanisme d'action

Ultibro Breezhaler

Lorsque l'indacatérol et le glycopyrronium sont administrés en association dans Ultibro Breezhaler, ils exercent un effet additif en raison de leur mode d'action différent ciblant différents récepteurs et différentes mécanismes d'action pour induire une relaxation des muscles lisses. Compte tenu des différences de densité en récepteurs bêta-2-adrénergiques et en récepteurs M3 dans les voies aériennes centrales et périphériques, l'efficacité des agonistes bêta-2-adrénergiques en termes de relaxation des muscles, est attendue principalement sur les voies aériennes périphériques alors que les substances anticholinergiques pourraient être plus efficaces sur les voies aériennes centrales. L'association d'un agoniste bêta-2-adrénergique et d'un antagoniste muscarinique devrait donc contribuer à l'obtention d'une bronchodilatation dans les régions aussi bien périphérique que centrale du poumon humain.

Indacatérol

L'indacatérol est un bêta-2- agoniste de longue durée d'action destiné à une administration unique quotidienne. Les effets pharmacologiques des bêta-2- agonistes, incluant l'indacatérol, sont liés au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol présente une activité agoniste plusieurs fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 par rapport aux récepteurs bêta-1 et bêta-3.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce localement dans les poumons un effet bronchodilatateur. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant un niveau d'activité nanomolaire.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1-adrénergiques soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. Du fait de leur présence dans le cœur, il existe une possibilité que même des bêta-2- agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action administré par voie inhalée une fois par jour en traitement bronchodilatateur continu dans la BPCO. La bronchoconstriction est principalement induite par le système nerveux parasympathique au niveau des voies respiratoires et l'activité cholinergique exerce l'effet réversible prédominant entrainant l'obstruction des voies aériennes dans la BPCO. Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur relaxation.

Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 fois plus élevée pour les récepteurs M3 humains que pour les récepteurs M2.

Effets pharmacodynamiques
L'association d'indacatérol et de glycopyrronium dans Ultibro Breezhaler a un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'administration. L'effet reste constant sur l'intervalle de 24 h entre les doses.

L'effet bronchodilatateur moyen évalué d'après des séries de mesures du VEMS sur 24 h était de 320 ml après 26 semaines de traitement. L'effet a été significativement plus important avec Ultibro Breezhaler qu'avec l'indacatérol, le glycopyrronium ou le tiotropium administrés seuls (différence de 110 ml pour chaque comparaison).

Il n'y a été mis en évidence aucun signe évoquant un échappement thérapeutique au cours du temps avec Ultibro Breezhaler comparativement au placebo ou à l'un de ses composants administrés en monothérapie.

Effets sur la fréquence cardiaque
Les effets sur la fréquence cardiaque ont été étudiés chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ultibro Breezhaler, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure, et ils ont été comparés aux effets observés avec du placebo, de l'indacatérol, du glycopyrronium et du salmétérol.

L'augmentation de la fréquence cardiaque la plus importante observée par rapport au placebo a été de +5,69 bpm (IC = 90 % [2,71, 8,66]), la diminution la plus importante a été de -2,51 bpm (IC = 90 % [-5,48, 0,47]). Dans l'ensemble, il n'a pas été montré d'effet pharmacodynamique constant d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque au cours du temps.

La fréquence cardiaque a été étudiée chez des patients présentant une BPCO recevant des doses supra-thérapeutiques. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque moyenne sur 24 h et sur la fréquence cardiaque évaluée après 30 minutes, 4 h et 24 h.

Intervalle QT
Les composants d'Ultibro Breezhaler ne sont pas connus pour avoir un potentiel d'allongement de l'intervalle QT aux doses utilisées en clinique. Une étude approfondie de l'intervalle QT (TQT) chez des volontaires sains recevant de fortes doses d'indacatérol inhalé (jusqu'à deux fois la dose thérapeutique maximale recommandée) n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT. De même, pour le glycopyrronium, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé dans une étude TQT après l'inhalation d'une dose égale à 8 fois la dose thérapeutique recommandée.

Les effets d'Ultibro Breezhaler sur l'intervalle QTc ont été étudiés chez des volontaires sains après inhalation d'Ultibro Breezhaler avec une dose allant jusqu'à 4 fois la dose thérapeutique recommandée, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure. La différence la plus importante par rapport au placebo a été de 4,62 ms (IC = 90 % 0,40, 8,85 ms), la diminution la plus importante a été de -2,71 ms (IC = 90 % -6,97, 1,54 ms), indiquant qu'Ultibro Breezhaler n'a pas d'effet significatif sur l'intervalle QT, en relation avec les propriétés de chacun de ses composants.

Chez les patients présentant une BPCO, utilisant des doses suprathérapeutiques d'Ultibro Breezhaler comprises entre 116 µg/86 µg et 464 µg/86 µg, un nombre plus élevé de patients ayant une augmentation du QTcF par rapport à la valeur de l'état initial comprise entre 30 ms et 60 ms (allant de 16,0% à 21,6% par rapport à 1,9% pour le placebo) a été observé, mais aucune augmentation du QTcF >60 ms par rapport à la valeur à l'état initial n'a été observé. Lors de l'administration de la dose la plus élevée de 464 µg/86 µg d'Ultibro Breezhaler il a également été observé un nombre plus élevé de patients avec des valeurs absolues du QTcF >450 ms (12,2% par rapport à 5,7% pour le placebo).

Kaliémie et glycémie
Chez les volontaires sains, après l'administration d'une dose égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ultibro Breezhaler, l'effet sur la kaliémie a été très faible (différence maximale – 0,14 mmol/l *versus* placebo). L'effet maximal sur la glycémie a été de 0,67 mmol/l.

Efficacité et sécurité clinique
Le programme de développement clinique de phase III d'Ultibro Breezhaler a comporté cinq études dans lesquelles plus de 5 000 patients ont été inclus: 1) une étude de 26 semaines contrôlée contre placebo et contre produit actif (indacatérol une fois par jour, glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 2) une étude de 26 semaines contrôlée contre produit actif (fluticasone/salmétérol deux fois par jour) ; 3) une étude de 64 semaines contrôlée contre produit actif (glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 4) une étude de 52 semaines contrôlée contre placebo ; et 5) une étude de tolérance à l'exercice de 3 semaines contre placebo et contrôlée contre produit actif (tiopropium une fois par jour).

Dans quatre de ces études, les patients inclus avaient un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Dans l'étude de 64 semaines, les patients inclus présentaient une BPCO sévère à très sévère.

Effets sur la fonction respiratoire
Ultibro Breezhaler a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) dans un certain nombre d'études cliniques. Dans les études de phase III, les effets bronchodilatateurs ont été observés dans un délai de 5 minutes après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus sur toute la période de 24 heures après la première dose. Il n'y a pas eu d'atténuation de l'effet bronchodilatateur avec le temps.

L'amplitude de l'effet était dépendante de la réversibilité initiale de l'obstruction bronchique (mesurée par l'administration d'un bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de courte durée d'action). L'effet bronchodilatateur observé était plus faible chez les patients qui avaient à l'état initial une réversibilité <5% que chez ceux qui avaient une réversibilité ≥5%. Après 26 semaines, le VEMS résiduel (critère principal), était augmenté de 80 ml chez les patients (Ultibro Breezhaler n=82 ; placebo n=42) qui avaient le degré de réversibilité le plus faible à l'état initial (<5%) et de 220 ml chez ceux (Ultibro Breezhaler n=392 ; placebo n=190) qui avaient un degré de réversibilité plus élevé à l'état initial (≥5%) dans le groupe de sujets traités par Ultibro Breezhaler en comparaison au placebo (p<0,001).

VEMS résiduel et maximal :
Le VEMS résiduel moyen après administration mesuré à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 200 ml dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe de patients recevant le placebo ($p < 0,001$) et de façon statistiquement significative comparativement aux groupes recevant chacun des composants administrés en monothérapie (indacatérol et glycopyrronium) ainsi que comparativement au groupe de patients traités par le tiotropium (voir tableau ci-dessous).

VEMS résiduel post-dose (moyenne des moindres carrés) au jour 1 et à la semaine 26 (critère d'évaluation principal)

Différence entre les traitements	**Jour 1**	**Semaine 26**
Ultibro Breezhaler – placebo	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – indacatérol	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – glycopyrronium	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – tiotropium	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Le VEMS pré-dose moyen (moyenne des valeurs mesurées -45 et -15 minutes avant la dose du matin du médicament de l'étude) était augmenté de manière statistiquement significative en faveur d'Ultibro Breezhaler à la semaine 26 par rapport à fluticasone/salmétérol (100 ml, $p < 0,001$), à la semaine 52 par rapport au placebo (189 ml, $p < 0,001$) et lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 64 par

rapport au glycopyrronium (70-80 ml, $p < 0,001$) et par rapport au tiotropium (60-70 ml, $p < 0,001$). A la semaine 26, l'augmentation du VEMS maximal était statistiquement significative dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au placebo au cours des 4 premières heures post-dose (330 ml) ($p < 0,001$).

Valeurs des aires sous la courbe (ASC) du VEMS :
L'ASC_{0-12} du VEMS post-dose à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 140 ml ($p < 0,001$) chez les patients traités par Ultibro Breezhaler comparativement au groupe de patients traités par fluticasone/salmétérol.

Effets sur les symptômes
Dyspnée :
La dyspnée, évaluée par le questionnaire Transitional Dyspnoea Index (TDI), était statistiquement diminuée dans le groupe de patients traités par Ultibro Breezhaler; l'amélioration du score focal TDI était statistiquement significative à la semaine 26 par rapport au placebo (1,09, $p < 0,001$), au tiotropium (0,51, $p = 0,007$) et à la fluticasone/salmétérol (0,76, $p = 0,003$). Les améliorations par rapport aux groupes indacatérol et glycopyrronium ont été respectivement de 0,26 et 0,21.

Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 point du score focal TDI à la semaine 26 a été de façon statistiquement significative supérieur chez les patients recevant Ultibro Breezhaler par rapport au placebo (respectivement 68,1 % et 57,5 %, $p = 0,004$). Une proportion plus importante de patients a obtenu une réponse cliniquement significative à la semaine 26 sous Ultibro Breezhaler par rapport au groupe tiotropium (68,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 59,2 % tiotropium, $p = 0,016$) et par rapport à la fluticasone/salmétérol (65,1 % Ultibro Breezhaler *versus* 55,5 % fluticasone/salmétérol, $p = 0,088$).

Qualité de vie liée à la santé :
Ultibro Breezhaler a également eu un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), comme en témoigne la réduction du score total SGRQ à la semaine 26 par rapport au placebo (-3,01, $p = 0,002$) et par rapport au tiotropium (-2,13, $p = 0,009$), et les réductions par rapport à l'indacatérol et au glycopyrronium étaient respectivement de -1,09 et -1,18. A la semaine 64, la réduction comparativement au tiotropium était statistiquement significative (différence des moyennes des moindres carrés -2,69; $p < 0,001$).

Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ (amélioration cliniquement pertinente) par rapport au score initial à la semaine 26 était supérieur dans le groupe de patients traités par Ultibro Breezhaler par rapport au groupe placebo (respectivement 63,7 % et 56,6 %, $p = 0,088$) et au groupe tiotropium (63,7 % avec Ultibro Breezhaler *versus* 56,4 % avec tiotropium, $p = 0,047$) ainsi qu'à la semaine 64 par rapport aux groupes glycopyrronium et tiotropium (57,3 % avec Ultibro Breezhaler *versus* 51,8 % avec glycopyrronium, $p = 0,055$; *versus* 50,8 % avec tiotropium, $p = 0,051$).

Activités quotidiennes
Le pourcentage de jours « capable de mener à bien les activités quotidiennes habituelles » sur 26 semaines était statistiquement supérieur dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe tiopropium (8,45 %, $p < 0,001$). Une amélioration numérique était observée à la semaine 64 dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium (1,95% ; $p = 0,175$) et une amélioration statistique par rapport au groupe tiotropium (4,96% ; $p = 0,001$).

Exacerbations de la BPCO
Dans une étude de 64 semaines comparant Ultibro Breezhaler (n=729), le glycopyrronium (n=739) et le tiopropium (n=737), le taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO était réduit de de 12 % dans le groupe Ultibro Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium ($p = 0,038$) et de 10 % par rapport au groupe tiotropium ($p = 0,096$). Le nombre d'exacerbations modérées ou sévères /patients-années a été de 0,94 pour Ultibro Breezhaler (812 évènements), 1,07 pour le glycopyrronium (900 évènements) et 1,06 pour le tiopropium (898 évènements). Le taux annuel de toutes les

exacerbations de BPCO (légères, modérées ou sévères) était également réduit de façon statistiquement significative de 15% dans le groupe Ultibro Breezhaler comparativement au glycopyrronium (p=0,001) et de 14% par rapport au tiopropium (p=0,002). Le nombre d'exacerbations totales de BPCO/patients-années était de 3,34 pour Ultibro Breezhaler (2893 évènements), 3,92 pour le glycopyrronium (3294 évènements) et 3,89 pour le tiopropium (3301 évènements).

Dans une étude de 26 semaines de traitement comparant Ultibro Breezhaler (n=258) à fluticasone/salmétérol (n=264), le taux d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO/patients-années a été respectivement de 0,15 *versus* 0,18 (18 évènements *versus* 22 évènements) (p=0,512),et le taux de toutes les exacerbations (légères, modérées ou sévères) de BPCO/patients-années a été respectivement de 0,72 *versus* 0,94 (86 évènements *versus* 113 évènements) (p=0,098).

Recours à un traitement de secours
Sur 26 semaines, le recours à un traitement de secours (salbutamol) était réduit dans le groupe Ultibro Breezhaler de façon statistiquement significative de 0,96 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au placebo, de 0,54 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au groupe tiotropium et de 0,39 bouffée par jour ($p = 0,019$) par rapport au groupe fluticasone/salmétérol. Sur 64 semaines, cette réduction a été de 0,76 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au groupe tiotropium.

Tolérance à l'effort
L'administration d'Ultibro Breezhaler le matin a réduit l'hyperinflation dynamique et amélioré la durée pendant laquelle l'effort pouvait être maintenu, et ce dès la première dose. Le premier jour de traitement, la capacité inspiratoire pendant l'effort a été améliorée de façon significative (250 ml, $p < 0,001$) par rapport au placebo. Après 3 semaines de traitement, l'amélioration de la capacité inspiratoire dans le groupe Ultibro Breezhaler a été plus importante (320 ml, $p < 0,001$) et la durée d'endurance à l'effort a augmenté (de 59,5 secondes, $p = 0,006$) par rapport au placebo.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ultibro Breezhaler dans l'indication de la broncho-pneumopathie chronique obstructive dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Ultibro Breezhaler
Après inhalation d'Ultibro Breezhaler, le temps médian jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol et de glycopyrronium est d'environ respectivement 15 minutes et 5 minutes.

Sur la base des données d'étude *in vitro*, la dose d'indacatérol délivrée au poumon devrait être similaire avec Ultibro Breezhaler et avec l'indacatérol en monothérapie. L'exposition à l'indacatérol à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler est soit similaire soit légèrement plus faible que l'exposition systémique après l'inhalation d'indacatérol en monothérapie.

Après inhalation d'Ultibro Breezhaler, la biodisponibilité absolue estimée de l'indacatérol est comprise entre 61 et 85 % de la dose délivrée, et celle du glycopyrronium est d'environ 47 % de la dose délivrée.

L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler est similaire à l'exposition systémique après l'inhalation du glycopyrronium en monothérapie.

Indacatérol
Les concentrations d'indacatérol à l'état d'équilibre sont atteintes en 12 à 15 jours après administration une fois par jour. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 60 microgrammes à 480 microgrammes (dose délivrée), du 1er au

14ème ou 15ème jour était de 2,9 à 3,8.

Glycopyrronium
Chez les patients présentant une BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium est atteint une semaine après le début du traitement. En cas d'administration de la dose recommandée de glycopyrronium une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 166 picogrammes/ml et 8 picogrammes/ml. L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre (ASC mesurée entre deux doses) est environ 1,4 à 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution
Indacatérol
Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est de 95 % environ.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale est presque 20 fois plus important, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 nanogrammes/ml.

Biotransformation
Indacatérol
Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugés phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

In vitro l'isoforme UGT1A1 contribue de façon majeure à la clairance métabolique de l'indacatérol. Néanmoins, une étude clinique conduite dans des populations ayant des génotypes UGT1A1 différents a montré que l'exposition systémique à l'indacatérol n'a pas été significativement modifiée par le génotype UGT1A1.

Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

Glycopyrronium
Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées. *In vivo*, le métabolite M9 est formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium administrée. Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose délivrée, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium entraîne une modification significative de l'exposition systémique à la substance active.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium d'aucune des isoenzymes du cytochrome P450 étudiées ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Élimination
Indacatérol
Dans les études cliniques, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2,5 % de la dose délivrée. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.

Dans une étude ADME l'indacatérol administré par voie orale a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose).

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 15 jours.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H], l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance non rénale, mais la majorité de l'élimination non rénale semble être due au métabolisme.

Après une inhalation, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 23 % de la dose délivrée ont été retrouvés sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un transfert du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Linéarité/non-linéarité
Indacatérol
L'exposition systémique à l'indacatérol augmente de façon proportionnelle avec l'augmentation de la dose administrée (délivrée) entre les doses de 120 µg à 480 µg.

Glycopyrronium
Chez des patients présentant une BPCO, l'exposition systémique et l'élimination urinaire totale de glycopyrronium sont à peu près linéaire à l'état d'équilibre pharmacocinétique sur l'intervalle de doses (délivrées) de 44 à 176 µg.

Populations particulières

Ultibro Breezhaler

Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler n'a indiqué aucun effet significatif de l'âge, du sexe et du poids (maigre) sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium. Le poids maigre (qui est fonction du poids et de la taille) était étudié en tant que covariable. Une corrélation négative entre l'exposition systémique et le poids maigre (ou le poids corporel) a été observée ; toutefois, au vu de l'amplitude de la variation et de la précision prédictive du poids maigre aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium après l'inhalation d'Ultibro Breezhaler.

Indacatérol

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32-168 kg) ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes d'origine ethnique différente dans cette population.

Glycopyrronium

Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO a montré que le poids et l'âge contribuaient à la variabilité interindividuelle de l'exposition systémique. Le glycopyrronium à la dose recommandée peut être utilisé en toute sécurité dans tous les groupes d'âges et de poids.

Le sexe, le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique.

Insuffisance hépatique

Ultibro Breezhaler :

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Indacatérol :

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la C_{max} ou de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium :

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Insuffisance rénale

Ultibro Breezhaler :

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Ultibro Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel.

Indacatérol :
Etant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

Glycopyrronium :
L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique au bromure de glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_{τ}) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Le bromure de glycopyrronium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFGe, $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2).

Origine ethnique
Ultibro Breezhaler :
Il n'existe pas de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) aux deux composants entre les patients japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes d'origine ethnique différente.

Indacatérol :
Aucune différence n'a été identifiée entre les sous-groupes ethniques. L'expérience du traitement est limitée dans la population noire.

Glycopyrronium :
Il n'a pas été observé de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) entre des sujets japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes ethniques ou races.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ultibro Breezhaler
Les études précliniques comprennent des études de pharmacologie de sécurité *in vitro* et *in vivo*, des études de toxicité à doses répétées par inhalation chez le rat et le chien et une étude du développement embryo-fœtal par inhalation chez le rat.

Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées chez le chien à toutes les doses d'Ultibro Breezhaler et de chacun des composants administrés en monothérapie. L'ampleur et la durée des effets d'Ultibro Breezhaler sur la fréquence cardiaque ont été supérieures à celles observées pour chacun des composants administré seul, ce qui est cohérent avec une réponse additive. Un raccourcissement des intervalles sur l'électrocardiogramme et une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ont également été observés. L'indacatérol administré chez le chien, en monothérapie ou dans le cadre de l'association Ultibro Breezhaler, a été associé à une incidence et une sévérité similaires des lésions myocardiques. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) concernant les lésions myocardiques ont été supérieures de 64 et 59 fois à celles observées chez l'homme traité respectivement par chacun des composants.

Aucun effet sur l'embryon ou le fœtus n'a été observé quelle que soit la dose d'Ultibro Breezhaler utilisée au cours d'une étude de développement embryo-fœtal chez le rat. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures de 79 et 126 fois à celle observées chez l'homme traité respectivement par l'indacatérol et le glycopyrronium.

Indacatérol
Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de femelles rat gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement par l'indacatérol. L'indacatérol et ses métabolites sont rapidement excrétés dans le lait de rats femelles allaitantes. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la femelle rat concordent avec les observations similaires rapportées pour d'autres agonistes bêta-2 adrénergiques. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par l'indacatérol une fois par jour à la dose thérapeutique maximale recommandée.

Glycopyrronium
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du bromure de glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du bromure de glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration dans le lait ayant été jusqu'à 10 fois supérieure à la concentration sanguine chez la mère.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du bromure de glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des expositions systémiques (ASC) correspondant chez la souris à environ 53 fois et chez le rat à environ 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme une fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ultibro Breezhaler est un inhalateur monodose. Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons pressoir sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes prédécoupées unitaires (PA/Aluminium/PVC – Aluminium)

Boîte unitaire contenant 6x1, 12x1 ou 30x1 gélules et un inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30x1) gélules et 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

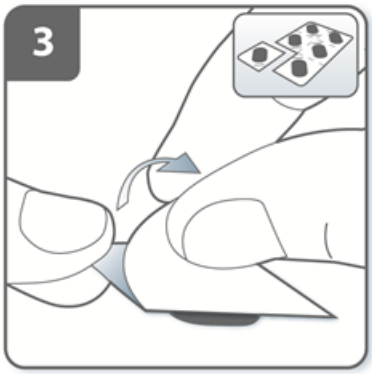
Utiliser l'inhalateur délivré avec chaque nouveau conditionnement. Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

<u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u>

Comment utiliser votre inhalateur

Retirer le capuchon de l'inhalateur.

Ouvrir l'inhalateur :
Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.



Préparer la gélule :
Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.

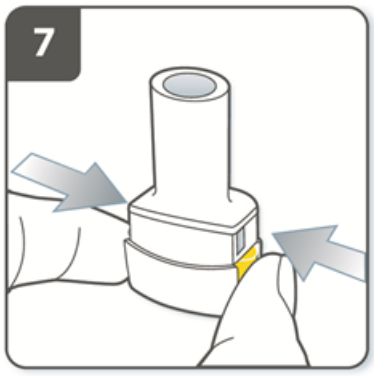
Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.

Extraire une gélule :
Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
N'avalez pas la gélule.

Insérer la gélule :
Placez la gélule dans son logement.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

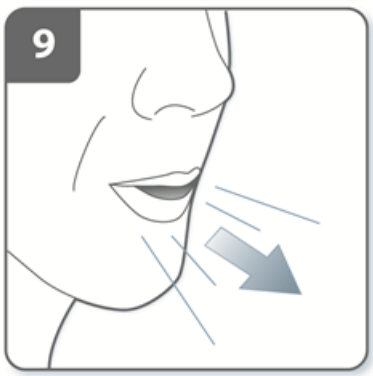
Fermer l'inhalateur :
Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « **clic** ».



Percer la gélule :

- Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
- Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. **Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.**
- Vous devez entendre un « **clic** » lorsque la gélule est percée.

Relâcher complètement les boutons latéraux.



Expirer :
Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.

Ne pas souffler dans l'embout buccal.

Inhaler le médicament :
Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :

- Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Placez l'embout buccal dans la bouche et serrez les lèvres.
- Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.
  N'appuyez pas sur les boutons latéraux.

Note :
Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.

Si vous n'entendez pas de bourdonnement :
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :

- Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**
- Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.

Retenir sa respiration :
Après avoir inhalé le médicament :

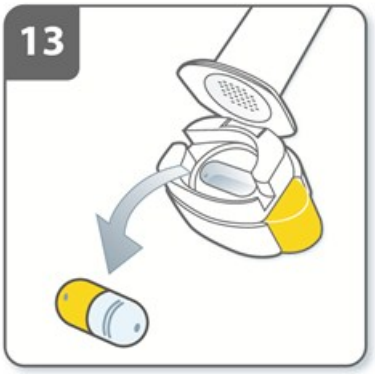
- Retirez l'inhalateur de votre bouche et **retenez votre respiration** pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- Expirez ensuite.
- Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 9 à 12.

En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

Informations supplémentaires
Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si c'est votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.



Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne d'Ultibro Breezhaler **terminée :**

- Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
- Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

Les gélules non percées ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/862/001-006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Etude de cohorte à partir de bases de données multinationales pour évaluer les données de sécurité liées à l'association indacatérol/glycopyrronium dans le cadre du PGR en Europe.	Soumission du protocole : 3 mois après l'autorisation de mise sur le marché en Europe Rapport final : 4T 2018

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) and 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

6 x 1 gélules + 1 inhalateur
12 x 1 gélules + 1 inhalateur
30 x 1 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Soulever ici pour ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/862/001	6 gélules + 1 inhalateur
EU/1/13/862/002	12 gélules + 1 inhalateur
EU/1/13/862/003	30 gélules + 1 inhalateur

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ultibro Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) and 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30 x 1) gélules + 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 96 (4 boîtes de 24 x 1) gélules + 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 150 (25 boîtes de 6 x 1) gélules + 25 inhalateurs.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/862/004	Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (30 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/13/862/005	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/13/862/006	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ultibro Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) and 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

90 gélules + 3 inhalateurs. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
96 gélules + 4 inhalateurs. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
150 gélules + 25 inhalateurs. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Soulever ici pour ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/862/004	Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (30 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/13/862/005	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/13/862/006	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ultibro Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COUVERCLE INTERIEUR DE LA BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE ET DE LA BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. AUTRES

Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
(1) Découper le long des performations, (2) retirer la pellicule en aluminium et (3) sortir la gélule.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ultibro Breezhaler 85 mcg/43 mcg, poudre pour inhalation
Indacatérol/glycopyrronium

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie inhalée exclusivement.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Indacatérol/glycopyrronium

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ultibro Breezhaler et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ultibro Breezhaler
3. Comment utiliser Ultibro Breezhaler
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ultibro Breezhaler
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ultibro Breezhaler et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Ultibro Breezhaler
Ce médicament contient deux substances actives appelées indacatérol et glycopyrronium, qui appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs.

Dans quel cas Ultibro Breezhaler est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour faciliter la respiration chez les patients adultes ayant des difficultés respiratoires dues à une maladie pulmonaire appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans la BPCO, les muscles qui entourent les voies respiratoires (bronches) sont resserrés. Cela rend la respiration difficile. Ce médicament empêche le resserrement de ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air.

Si vous utilisez ce médicament une fois par jour, il aidera à diminuer les effets de la BPCO sur votre vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ultibro Breezhaler

N'utilisez jamais Ultibro Breezhaler
- si vous êtes allergique à l'indacatérol ou au glycopyrronium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ultibro Breezhaler si l'un des cas ci-dessous vous concerne :
- si vous êtes asthmatique - ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.

- si vous avez des problèmes cardiaques.
- si vous souffrez d'épilepsie.
- si vous avez des troubles de la glande thyroïdienne (thyrotoxicose).
- si vous êtes diabétique.
- si vous utilisez des médicaments pour votre maladie des poumons qui contiennent des substances actives similaires (appartenant à la même classe) à celles contenues dans Ultibro Breezhaler (voir rubrique « Autres médicaments et Ultibro Breezhaler »).
- si vous avez des problèmes de reins.
- si vous avez de graves problèmes de foie.
- si vous avez une affection oculaire appelée glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés pour uriner.

Si l'un de ces cas vous concerne (ou en cas de doute), **parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.**

Pendant le traitement par Ultibro Breezhaler
- **Arrêtez d'utiliser ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants :
  - douleur ou gêne oculaire, vision floue passagère, halos ou images colorés associés à une rougeur oculaire – Ils peuvent être les signes d'une crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle (glaucome à angle fermé).
  - difficultés pour respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, urticaire, éruption cutanée – ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.
  - sensation d'oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après avoir utilisé ce médicament – ces effets peuvent être les signes d'une affection appelée bronchospasme paradoxal.
- **Prévenez immédiatement votre médecin** si les symptômes de la BPCO tels que l'essoufflement, la respiration sifflante ou la toux ne s'améliorent pas ou s'aggravent.

Ultibro Breezhaler est utilisé en traitement continu de la BPCO. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise subite d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

Enfants et adolescents
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ultibro Breezhaler
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.
En particulier, prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :
- des médicaments qui peuvent être similaires à Ultibro Breezhaler (contenant des substances actives similaires).
- des médicaments appelés bêta-bloquants qui peuvent être utilisés dans le traitement de l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (tels que le propranonol) ou d'une affection oculaire appelée glaucome (par exemple timolol).
- des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang. Ils incluent :
  - les corticoïdes (par exemple prednisolone),
  - les diurétiques utilisés pour traiter l'hypertension (par exemple l'hydrochlorothiazide),
  - des médicaments utilisés pour traiter les difficultés respiratoires (tels que la théophylline).
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression (tels que des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Grossesse et allaitement
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte, et on ne sait pas si les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Ultibro Breezhaler sans l'avis de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Néanmoins, ce médicament peut entraîner des étourdissements (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Si vous avez des étourdissements suite à la prise de ce médicament, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Ultibro Breezhaler contient du lactose
Ce médicament contient du lactose (23,5 mg par gélule). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

3. Comment utiliser Ultibro Breezhaler

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose d'Ultibro devez-vous utiliser
La dose habituelle est l'inhalation du contenu d'une gélule chaque jour.
Vous ne devez inhaler ce médicament qu'une fois par jour parce que l'effet du médicament dure 24 heures. Ne dépassez pas la dose indiquée par votre médecin.

Patients âgés (75 ans ou plus)
Si vous êtes âgé(e) de 75 ans ou plus, vous pouvez utiliser ce médicament à la même dose que les autres adultes.

Quand devez-vous inhaler Ultibro Breezhaler
Vous devez utiliser ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera également à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.
Ultibro Breezhaler peut être inhalé à tout moment, avant ou après un repas.

Comment utiliser Ultibro Breezhaler
- Cette boîte contient un inhalateur et des gélules (présentées en plaquettes thermoformées) qui contiennent le médicament sous forme de poudre pour inhalation. Vous ne devez utiliser les gélules qu'avec l'inhalateur fourni dans cette boîte (inhalateur Ultibro Breezhaler). Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette thermoformée qu'au moment de leur utilisation.
- Enlevez la feuille d'aluminium au dos de la plaquette pour l'ouvrir - ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utilisez le nouvel inhalateur Ultibro Breezhaler contenu dans la boîte.
- Jetez chaque inhalateur après 30 jours d'utilisation.
- N'avalez pas les gélules.
- Veuillez lire les instructions situées à la fin de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser l'inhalateur.

Si vous avez utilisé plus d'Ultibro Breezhaler que vous n'auriez dû
Si vous avez inhalé une quantité excessive de ce médicament ou si une autre personne a utilisé accidentellement vos gélules, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche. Montrez la boîte d'Ultibro Breezhaler. Des soins médicaux pourraient être nécessaires.

Si vous oubliez d'utiliser Ultibro Breezhaler
Si vous avez oublié d'inhaler une dose à l'heure habituelle, inhalez-la dès que possible le même jour.. Inhalez ensuite la dose suivante au moment habituel le jour suivant. N'inhalez pas deux doses le même jour.

Durée du traitement par Ultibro Breezhaler
- Vous devez continuer à utiliser Ultibro Breezhaler aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.
- La BPCO est une maladie chronique et vous devez utiliser Ultibro Breezhaler **tous les jours** et pas seulement lorsque vous avez des difficultés respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- douleur « constrictive » dans la poitrine accompagnée d'une augmentation de la sudation – cet effet peut être le signe d'un problème grave au cœur (maladie ischémique cardiaque).
- difficultés à respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, urticaire, éruption cutanée – ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.
- difficultés à respirer accompagnées de sifflements ou de toux.
- sensation de fatigue ou de soif excessive, faim excessive sans prendre de poids et envie d'uriner plus fréquente que d'habitude – ces effets peuvent être les signes d'un taux de sucre élevé dans le sang (hyperglycémie).
- douleur ou gêne oculaire, vision floue passagère, halos ou images colorées associés à une rougeur oculaire – ces effets peuvent être les signes d'un glaucome.
- rythme cardiaque irrégulier.

Si vous avez l'un de ces effets indésirables graves, **parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Les autres effets indésirables peuvent être :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)
- sensation de nez bouché, éternuements, toux, maux de tête avec ou sans fièvre – ces effets peuvent être les signes d'une infection des voies respiratoires supérieures.

Fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)
- association de mal de gorge et de nez qui coule – ces effets peuvent être les signes d'une rhinopharyngite.
- mictions (action d'uriner) fréquentes et douloureuses – ces effets peuvent être les signes d'une infection urinaire appelée cystite.
- sensation de pression ou douleur dans les joues et le front – ces effets peuvent être les signes d'une sinusite.
- sensation de nez bouché ou nez qui coule.
- étourdissements.
- maux de tête.
- toux.
- mal de gorge.
- inconfort au niveau de l'estomac, indigestion.
- caries dentaires.

- douleurs au niveau des muscles, ligaments, tendons, articulations et des os.
- fièvre.
- douleur à la poitrine.
- diarrhées et brûlures à l'estomac.

Peu fréquents
- difficultés pour dormir.
- picotement ou engourdissement.
- rythme cardiaque rapide.
- palpitations – signes d'un rythme cardiaque anormal.
- saignements de nez.
- bouche sèche.
- démangeaisons ou éruption.
- spasmes musculaires.
- sensibilité, sensations douloureuses ou douleurs au niveau des muscles.
- douleurs au niveau des bras ou jambes.
- difficultés et douleurs pour uriner – ces effets peuvent être les signes d'une obstruction de la vessie ou d'une rétention urinaire.
- mains, chevilles et pieds gonflés.
- fatigue.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ultibro Breezhaler

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ultibro Breezhaler
- Les substances actives sont l'indacatérol (sous forme de maléate) et le bromure de glycopyrronium La dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est équivalente à 85 microgrammes d'indacatérol (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) et

43 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).
- Les autres composants de la poudre pour inhalation sont : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce qu'Ultibro Breezhaler et contenu de l'emballage extérieur
Cette boîte contient un dispositif appelé inhalateur et des gélules présentées en plaquettes.

Les gélules ont une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent. Elles contiennent une poudre blanche à presque blanche et portent le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (⏻) imprimé en noir sur la coiffe.

Les présentations ci-dessous sont disponibles :
Boîte unitaire contenant 6x1, 12x1 ou 30x1 gélules et un inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30x1) gélules et 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

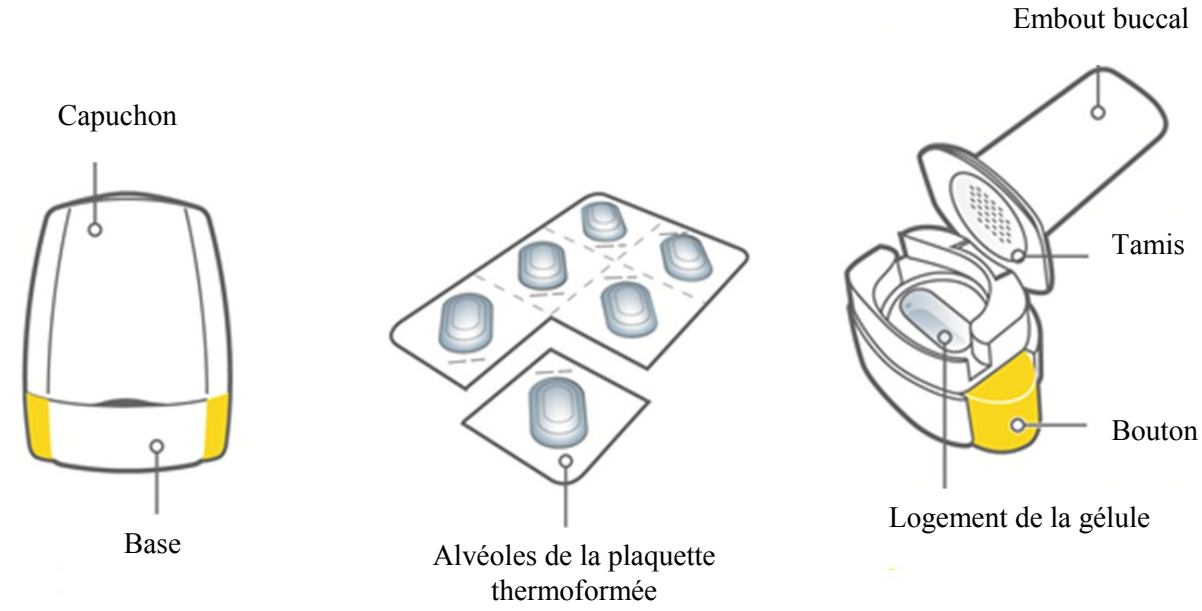
Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Mode d'emploi de l'inhalateur Ultibro Breezhaler

Veuillez lire attentivement les instructions ci-dessous pour savoir comment utiliser ce médicament.

- N'utiliser que l'inhalateur Ultibro Breezhaler contenu dans cette boîte. Ne pas utiliser les gélules Ultibro Breezhaler avec un autre inhalateur et ne pas utiliser l'inhalateur Ultibro Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne pas pousser la gélule à travers la pellicule d'aluminium pour la sortir de la plaquette thermoformée.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utiliser le nouvel inhalateur Ultibro Breezhaler contenu dans la boîte.
- Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.
- Ne pas avaler les gélules. La poudre contenue dans les gélules doit être inhalée.

Votre boîte Ultibro Breezhaler
Chaque boîte d'Ultibro Breezhaler contient :
- un inhalateur Ultibro Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes thermoformées contenant les gélules d'Ultibro Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.

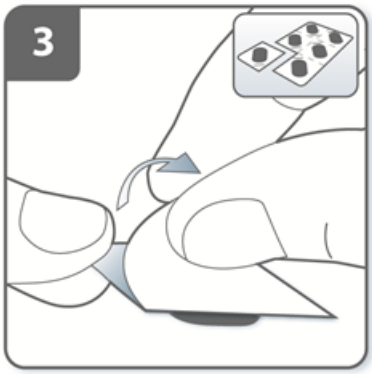


Inhalateur **Plaquette thermoformée** **Base de l'inhalateur**

Comment utiliser votre inhalateur

Retirer le capuchon de l'inhalateur.

Ouvrir l'inhalateur :
Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.



Préparer la gélule :
Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.

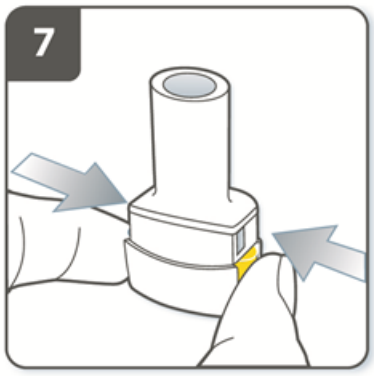
Ne poussez la gélule à travers la feuille d'aluminium.

Extraire une gélule :
Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
N'avalez pas la gélule.

Insérer la gélule :
Placez la gélule dans son logement.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

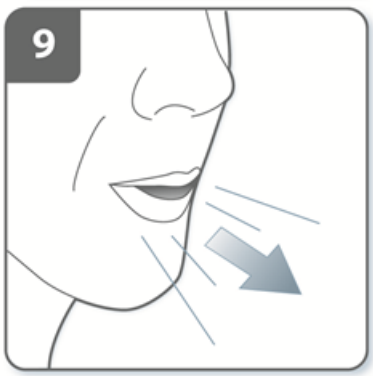
Fermer l'inhalateur :
Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « **clic** ».



Percer la gélule :

- Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
- Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. **Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.**
- Vous devez entendre un « **clic** » lorsque la gélule est percée.

Relâchez complètement les boutons latéraux.



Expirer :
Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.

Ne pas souffler dans l'embout buccal.

Inhaler le médicament :
Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :

- Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Placez l'embout buccal dans votre bouche et serrez les lèvres.
- Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible.
  N'appuyer pas sur les boutons latéraux.

Note :
Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.

S i vous n'entendez pas de bourdonnement :
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :

- Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**
- Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.

Retenir sa respiration :
Après avoir inhalé le médicament :

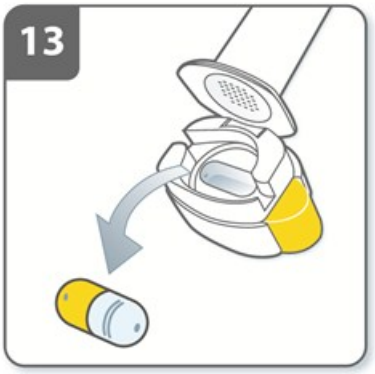
- Retirez l'inhalateur de votre bouche et **retenez votre respiration** pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- Expirez ensuite.
- Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 9 à 12.

En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

Informations supplémentaires
Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si ce n'est pas votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.



Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne d'Ultibro Breezhaler **terminée** :

- Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
- Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

Les gélules non percées ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur.

Informations supplémentaires
Des morceaux minuscules de la gélule peuvent parfois traverser le filtre et entrer dans votre bouche. Si cela se produit, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue. Le fait d'avaler ou d'inhaler ces morceaux ne présente aucun risque. La possibilité de rupture de la gélule est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois (étape 7).

Comment nettoyer votre inhalateur
Ne lavez jamais votre inhalateur avec de l'eau. Pour nettoyer votre inhalateur, essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. L'inhalateur doit toujours rester sec.